2163

THESE

présentée à

LA FACULTE DES SCIENCES DE PARIS

pour l'obtention

du DOCTORAT 3° CYCLE

Spécialité : Physiologie animale (cardiocirculatoire)

par Monsieur GROS Jacques, Marie

Sujet de la thèse : Contribution à l'étude nutritionnelle de quelques oligo-éléments chez le nourrisson.

Soutenue le 25-10-76 devant la commission composée de

Président M. F. CHEVALLIER
J. ROFFI
P. ROYER
D. COMAR

THESE

présentée à

LA FACULTE DES SCIENCES DE PARIS

pour l'obtention

du DOCTORAT 3° CYCLE

Spécialité : Physiologie animale (cardiocirculatoire)

par Monsieur GROS Jacques, Marie

Sujet de la thèse : Contribution à l'étude nutritionnelle de quelques oligo-éléments chez le nourrisson.

Soutenue le devant la commission composée de

Président M. F. CHEVALLIER
J. ROFFI
P. ROYER
D. COMAR

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Je tiens à remercier vivement Monsieur le Professeur C. KELLERSOHN, Chef du Service Hospitalier Frédéric Joliot (S.H.F.J. Département de Biologie, C.E.N. de Saclay) d'avoir bien voulu m'accueillir dans ses laboratoires.

Je tiens également à remercier Monsieur D. COMAR Chef du Laboratoire d'analyse du S.H.F.J. et Monsieur B. MAZIERE pour la bienveillance constante qu'ils ont manifestée à mon égard et dont les conseils qu'ils m'ont donnés à tous moments ont favorisé la bonne exécution de ce travail.

J'exprime ma reconnaissance au Docteur C. RICOUR et aux infirmières du service du Professeur ROYER à l'hôpital des Enfants Malades (PARIS) pour l'assistance qu'ils m'ont apportée tout au long de cette étude.

Je remercie aussi Monsieur LOCH' et Monsieur STULZAFT ainsi que les techniciens du Laboratoire Pierre Sue à Saclay dont l'aide et la compétence me furent souvent précieuses.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548120_0001

CONTRIBUTION A L'ETUDE NUTRITIONNELLE DE QUELQUES OLIGO-ELEMENTS CHEZ LE NOURRISSON

INTRODUCTION

Les oligo-éléments qui tirent leur nom du grec oligos : peu abondant, sont des éléments minéraux présents à l'état de traces dans les tissus biologiques. Leur présence y est connue depuis longtemps déjà, mais ce n'est qu'avec les progrès récents des techniques d'analyse physico-chimique et de la biochimie qu'on a pu les étudier systématiquement et mettre en évidence le rôle biologique essentiel de certains d'entre eux.

On estime généralement que tous les éléments stables sont présents dans les tissus vivants à des concentrations variables et que seules les possibilités limitées des techniques d'analyse empêchent la détection de chacun d'entre eux. Tous n'ont pas un rôle biologique prépondérant et on a été amené a les classer en deux groupes :

- les oligo-éléments indispensables,
- les oligo-éléments non indispensables.

Ce rôle indispensable est déterminé par la méthode dite de la diète carencée qui consiste à éliminer un élément (ou tout du moins à réduire considérablement son abondance) du régime nutritif d'un groupe d'animaux ou de végétaux et à suivre les conséquences de cette opération.

Un oligo-élément est reconnu indispensable s'il répond aux critères suivants [37]

1 - l'élément est présent dans tous les tissus sains.

2 - Sa concentration est constante.

3 - Son absence dans un organisme entraîne les mêmes anomalies quelle que soit l'espèce considérée.

4 - Son addition prévient ou corrige ces anomalies.

5 - Les anomalies induites par carences sont toujours accompagnées de changements biochimiques spécifiques.

6 - Ces changements biochimiques peuvent être prévenus ou éliminés quand la carence est prévenue ou corrigée.

Chez les animaux supérieurs, on compte jusqu'à présent quatorze oligo-éléments indispensables : le chrome, le cobalt, le cuivre, le fluor, le fer, l'étain, l'iode, le manganèse, le molybdène, le nickel, le sélénium, le silicium, le vanadium et le zinc, et l'on soupçonne l'importance de quelques autres tels le baryum, l'arsenic, le brome et le strontium. [1]

Certains de ces oligo-éléments indispensables ont une fonction biologique encore mal déterminée, mais la plupart interviennent au niveau du métabolisme comme constituant d'hormone et surtout comme activateurs d'enzymes en s'intégrant dans la molécule d'un coenzyme ou en jouant le rôle même de coenzyme. Les associations métallo-protéiques ainsi constituées vont de la simple interaction ionique à la liaison en composés stoechiométriques et l'activité catalytique de ces complexes est liée à la présence du métal et cesse dès la dissociation du complexe. Cette activité catalytique peut également être inhibée par la présence de certains ions dont les propriétés électroniques proches de celle de l'ion activateur sont à l'origine d'une compétition au niveau de la liaison métallo-protéique. L'ion inhibiteur provient souvent d'un élément toxique, mais il peut être aussi un élément indispensable dont la concentration dans l'organisme est anormalement forte. Il est donc nécessaire pour un fonctionnement enzymatique normal que les concentrations des oligo-éléments dans l'organisme soit maintenues entre deux limites au-delà desquelles il y a carence ou toxicité et que la ration alimentaire en contienne une quantité équilibrée. La notion d'oligo-élément s'intègre ainsi à la notion de nutrition. Chez l'homme, le métabolisme des oligo-éléments indispensables les plus anciennement connus (iode, fer, cuivre, zinc, cobalt, manganèse) a été sufisamment étudié pour déterminer un seuil de carence ou de toxicité et établir les besoins nutritifs de l'adulte. Pour le nourrisson ces besoins sont plus mal définis et souvent inconnus.

Une population d'enfants alimentés au moyen de régimes nutritifs reconstitués artificiellement offre la possibilité unique de contrôler l'apport quotidien en oligo-éléments et de suivre son incidence sur les concentrations sanguines de ces éléments.

Le but de cette étude est de déterminer la quantité minimale d'oligo-éléments indispensables requise pour maintenir l'équilibre minéral du nourrisson.

Dans cette perspective, le travail que nous allons décrire consistera à :

- surveiller l'apport quotidien en oligo-éléments de chacun des régimes nutritifs utilisés,

- établir les concentrations moyennes "normales" de ces éléments dans le sérum sanguin d'un groupe de nourrissons "témoins",

- suivre l'évolution de ces mêmes concentrations chez les sujets traités pendant une période suffisamment longue pour faire apparaître toute anomalie qu'un métabolisme lent ou qu'une régulation homéostatique risquerait de ne faire apparaître qu'après épuisement des stocks naturels,

- rectifier éventuellement les apports en fonction des anomalies détectées.

MATERIEL ET METHODES

I - CHOIX DES POPULATIONS ETUDIEES

A - Les enfants en nutrition artificielle

Les enfants étudiés sont des nourrissons âgés de 0 à 18 mois souffrant de malabsorption intestinale grave ou porteurs à la naissance d'une malformation intestinale ayant conduit à une résection étendue de l'intestin grêle dans les premiers jours de leur existence. Leurs apports nutritionels doivent donc être assurés artificiellement pendant la période nécessaire à la normalisation de la muqueuse intestinale ou à l'adaptation du grêle restant.

Le schéma de traitement consiste, dans un premier temps, à nourrir les enfants par voie parentérale à partir d'éléments directement assimilables par l'organisme et introduits dans la circulation sanguine au moyen d'un cathéter intracardiaque. Dans un deuxième temps, au fur et à mesure que les fonctions intestinales se rétablissent, la nutrition par voie parentérale est progressivement remplacée par une alimentation administrée par voie entérale et composée de constituants nutritifs élémentaires. La durée du traitement varie suivant la sévérité des cas et s'étale entre 6 et 18 mois. Le tableau I résume les caractéristiques essentielles des enfants étudiés : leur âge, à quel stade de leur traitement l'étude de leur régime a été commencée, leur régime nutritif et la raison de leur traitement.

1 - Composition des régimes nutritifs en éléments majeurs

Trois diètes A, B et C, correspondant à différentes capacités digestives, ont été calculées de façon à répondre aux besoins alimentaires du nourrisson. Les deux premières sont destinées à la nutrition par voie entérale et la troisième à la nutrition par voie parentérale. Elles sont voisines du point de vue calorique (tableau II) mais diffèrent dans la forme de l'apport.

Tableau I

Enfants étudiés, alimentés par voie entérale ou parentérale

Enfant	Age	Durée du traitement avant étude	Mode de nutrition	raison de cette forme de nutrition
1	2 mois	1 mois	entérale diète A	malabsorption
2	6 mois	2 mois	entérale diète A	malabsorption
3	2 mois	15 jours	entérale diète B	malabsorption
4	10 mois	10 mois	entérale diète B	résection du grêle
5	2 mois	2 mois	parentérale puis entérale (diète C) (diète A)	malabsorption
6	1 mois	1 mois	parentérale diète C	résection du grêle
7	2 mois	10 jours	parentérale diète C	résection du grêle
8	6 mois	4 mois	" "	résection du grêle
9	2 mois	2 mois	" "	résection du grêle
10	15 mois	1 mois	" "	résection du grêle
11	1 mois	1 mois	" "	résection du grêle
12	1,5 mois	1,5 mois	" "	malabsorption
13	6 mois	10 jours	" "	résection du grêle
14	14 ans	2 mois	" "	malabsorption
15	15 jours	15 jours	" "	résection du grêle
16	15 jours	15 jours	" "	résection du grêle
17	15 jours	15 jours	" "	malbasorption
18	18 mois	15 jours	" "	résection du grêle

Tableau II

Apport en éléments majeurs par jour et par kilogramme de poids corporel des différents régimes nutritifs = la forme de l'apport diffère suivant les diètes.

Elément de la diète	Apport journalier par kg de poids	apport nutritif
Protides	2,6 g	~ 125 calories
Glucides	19 g	
Lipides	3,0 g	
NaCl	410 mg	
K	280 mg	
Cu	110 mg	
P	90 mg	
Mg	25 mg	

Tableau III

Partie connue de l'apport quotidien (par kilogramme de poids corporel) en oligo-éléments de chacun des régimes nutritifs utilisés. Pour comparaison, on a adjoint l'apport quotidien du lait de femme.

Elément	Lait de femme [2]	Diète A	Diète B	Diète C
Cuivre	60 µg	80 µg	15 µg	15 µg
Fer	1000 µg	1000 µg	-	250 µg
Manganèse	1,65 µg	-	10 µg	40 µg
Iode	10 µg	-	-	5 µg
Sélénium	5 µg[3,4]	-	-	-
Zinc	525 µg	500 µg	15 µg	30 µg

Certains constituants peu solubles ou fragiles sont administrés par injection intraveineuse (acides gras essentiels) ou intramusculaire (hydroxyde ferrique polymaltose, vitamines B_{12} et K_1) tous les cinq jours.

L'équilibre de ces régimes est contrôlé par la mesure dans le sang des taux de protéine de lipide de glucide et d'électrolytes majeurs et l'apport quotidien est éventuellement réajusté.

2 - Composition des régimes en oligo-éléments

Si les régimes nutritifs sont équilibrés du point de vue de leurs constituants majeurs, leur composition en oligo-éléments et surtout en oligo-éléments indispensables n'est pas établie avec exactitude.

On connaît les concentrations en cuivre, fer et zinc de la diète A, par contre celles des deux autres sont totalement inconnues. A titre préventif on complète ces deux diètes par des surcharges en oligo-éléments (tableau III) en attendant de connaître exactement leurs compositions en oligo-éléments.

Cette surcharge a été établie arbitrairement pour la diète B dont les constituants, hydrolysés, sont supposés avoir conservé la majeure partie de leurs oligo-éléments. Les apports sont faibles, comparés à ceux du lait de femme, mais ils sont là à titre complémentaire et pour assurer un apport minimum. Pour la diète C, destinée à être administrée par voie parentérale et dont les constituants ont subi une purification poussée, l'addition d'une surcharge s'imposait, l'utilisation de diètes similaires ayant déjà provoquée des carences très nettes en cuivre ou en zinc [5, 6]. La composition de la surcharge en oligo-élément (tableau III) est celle généralement utilisée et recommandée dans ce genre de nutrition. A l'exception du manganèse, qui semble avoir été calculé trop largement, l'apport de la surcharge est très inférieur à celui du lait de femme car il tient compte de l'absorption intestinale.

B - Choix d'une population de référence

Un groupe d'enfants sains et exempts de tout trouble intestinal ou métabolique a été choisi pour établir les

concentrations sériques "normales" en oligo-éléments chez le nourrisson. Ce sont des enfants âgés de 1 à 20 mois, entrés à l'hopital pour y subir une intervention chirurgicale mineure et dont le régime alimentaire jusqu'à ce jour aura été constitué du lait maternel ou de farines commerciales communément employées. Ces enfants sont répertoriés dans le tableau IV.

II - CHOIX D'UN ECHANTILLON

A - Choix du sérum sanguin

L'apport en oligo-éléments de chacune des diètes utilisées n'est pas forcément équilibré. La mise en évidence de l'équilibre ou du déséquilibre de cet apport nécessite la possibilité d'évaluer son incidence sur l'évolution des réserves en oligo-éléments des sujets traités. Ces réserves se situent surtout dans des organes tels que le foie, le rein ou le muscle mais une ponction-biopsie reste un acte traumatisant, difficile sinon impossible à répéter. Le sang en raison de la facilité de prélèvement et de son homogénéité, et malgré sa sensibilité à une variation de l'apport en oligo-élément et l'éventualité d'une régulation homéostatique qui ne laisserait apparaître une carence qu'après épuisement des stocks naturels, nous a paru le milieu le plus favorable à notre étude. Nous avons choisi le sérum sanguin qui ne nécessite pas d'anti-coagulant, source de contamination.

B - Prélèvement et conditionnement

Les prélèvements sanguins sont répétés tous les vingt jours pendant une période allant de 40 à 80 jours de façon à pouvoir suivre l'évolution des concentrations avec le temps. Ils sont effectués à la même heure et également espacés de toute injection intraveineuse ou intramusculaire afin que les différents échantillons soient comparables sans ambiguïté et se font avec du matériel à usage unique (aiguille cathétérisée type "safedwell") par ponction veineuse. Les premières gouttes de sang obtenues après retrait de l'aiguille métallique sont éliminées, le reste (1 à 2 ml) est recueilli directement dans un tube à centrifuger en polyéthylène. Après coagulation, le sérum est séparé par centrifugation et distribué, pesé et lyophilisé dans les différents conteneurs d'irradiation.

Pour se garder autant que possible de toute contamination, l'ensemble du matériel plastique utilisé au cours du prélèvement et du conditionnement est soigneusement nettoyé par lavage à l'acide éthylène diamine tétra-acétique (E.D.T.A.) 1 M puis à l'acide nitrique concentré et rincé à l'eau bidistillée. Pour la même raison, les ampoules d'irradiation en quartz sont décapées sur une profondeur de 20 microns par de l'acide fluorhydrique et finalement rincées à l'eau bidistillée.

III - CHOIX D'UNE METHODE D'ANALYSE CHIMIQUE

A - Comparaison des différentes méthodes

Les qualités d'une méthode de mesure sont la justesse, la reproductibilité, la sensibilité et la précision. La sensibilité est un critère de choix décisif dans le domaine de l'analyse de traces et nous avons comparé dans la figure 1 les possibilités offertes par différentes méthodes d'analyse physico-chimique modernes [8, 9]. Nous avons représenté par un trait pointillé horizontal l'abondance généralement admise des éléments considérés dans 200 microlitres de sérum sanguin humain [10, 11]. Ces possibilités sont des valeurs limites et n'ont en fait qu'une valeur indicative. Elles ne tiennent notamment pas compte des interférences possibles, ni des "blancs de mesure". C'est ainsi que dans la pratique, la spectrométrie de masse ne mesure que 7 de ces éléments, la spectrométrie d'émission 8 et l'analyse par activation neutronique 8.

L'utilisation de la spectrométrie de masse qui est compliquée à mettre en oeuvre ne se justifie pas dans l'analyse d'un petit nombre d'éléments. De plus, son application au dosage d'échantillons biologiques offre encore quelques difficultés. Les méthodes d'analyse par spectrométrie d'émission ou d'absorption atomique ainsi que l'analyse par activation neutronique sont des méthodes éprouvées et mieux adaptées à des dosages de routine. Nous avons choisi l'analyse par activation neutronique qui ne nécessite pas obligatoirement de séparation chimique pour tous les éléments, qui offre un étalonnage facile et surtout qui limite au strict minimum les risques de contamination ou de perte. Elle nous permettra de doser le cobalt, le cuivre, le fer, le manganèse, le sélénium, le zinc et accessoirement le rubidium.

Tableau IV

Composition du groupe d'enfants témoins utilisé pour établir des concentrations sériques de référence.

Enfant	Age	Affection justifiant la présence à l'hôpital
a	1 mois	Stenose du Pylore
b	3 mois	I.I.A.
c	4 mois	Ambiguïté sexuelle
d	6 mois	Bec de lièvre
e	6 mois	Fistule anale
f	6 mois	
g	7 mois	Hernie inguinale
h	16 mois	Luxation de la hanche
i	19 mois	Angiome
j	20 mois	Hernie diaphragmatique
k	20 mois	Hirschprung (ou mégacôlon)

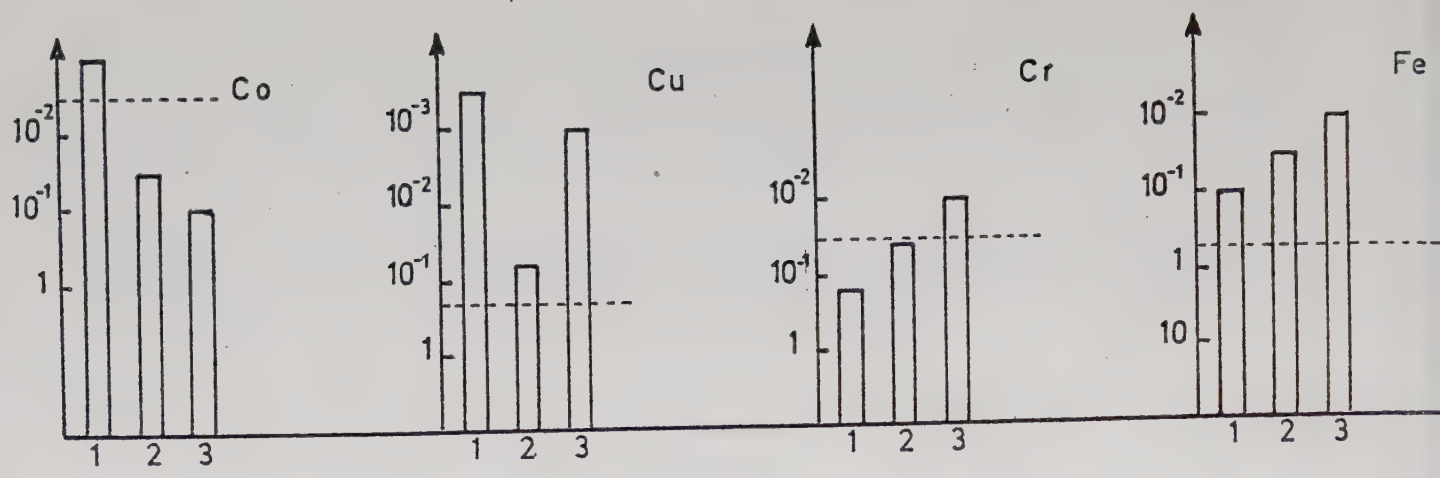
Tableau V

Constantes nucléaires des éléments dosés

Elément		Abondance isotopique (%)	Section efficace barn	Radio-isotope mesuré	Période	Energie du pic γ mesuré (MeV)
Cuivre	^{63}Cu	69,1	4,5	^{64}Cu	12,8 h	0,511
Cobalt	^{59}Co	100	19	^{60}Co	5,2 ans	1,332
Fer	^{58}Fe	0,33	1,1	^{53}Fe	45 j	1,095
Manganèse	^{55}Mn	100	13,3	^{56}Mn	2,6 h	0,847
Sélénium	^{74}Se	0,87	30	^{75}Se	120 j	0,265
Zinc	^{64}Zn	48,9	0,46	^{65}Zn	245 j	1,115
Rubidium	^{86}Rb	0,72	0,9	^{87}Rb	18,7 j	1,078

Figure 1

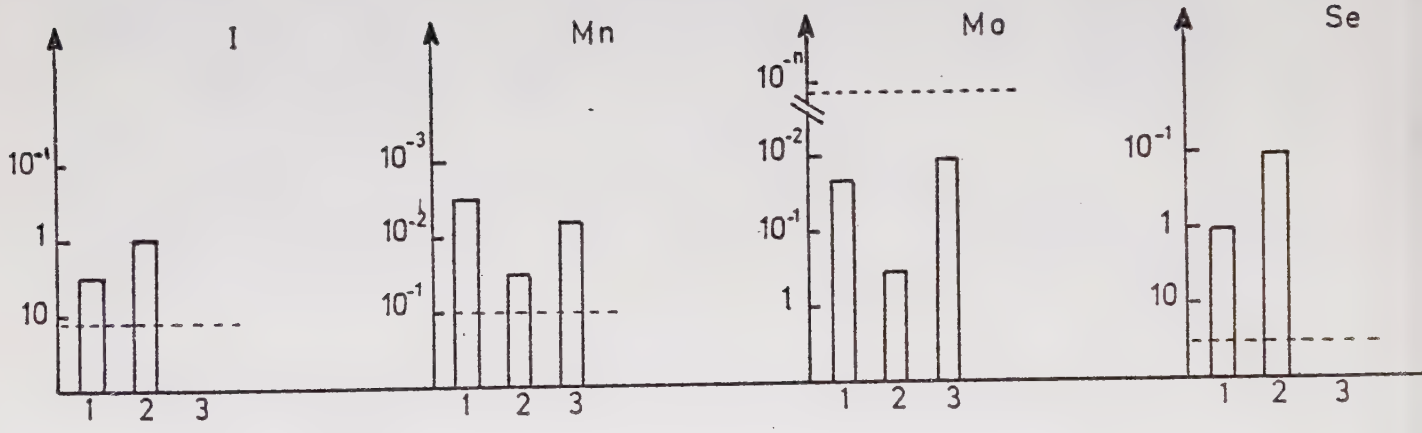
On a représenté par des histogrammes les limites de sensibilité des différentes méthodes d'analyse physico-chimiques sur une échelle logarithmique. Les numéros 1, 2 et 3 correspondent respectivement à la spectrométrie de masse, l'analyse par activation neutronique et la spectrométrie d'absorption atomique. On a représenté par une ligne pointillée la quantité de l'élément considéré dans 200 microlitres de sérum sanguin humain.



1 Analyse par activation neutronique

2 Analyse par spectrometrie de masse

3 Analyse par absorption atomique



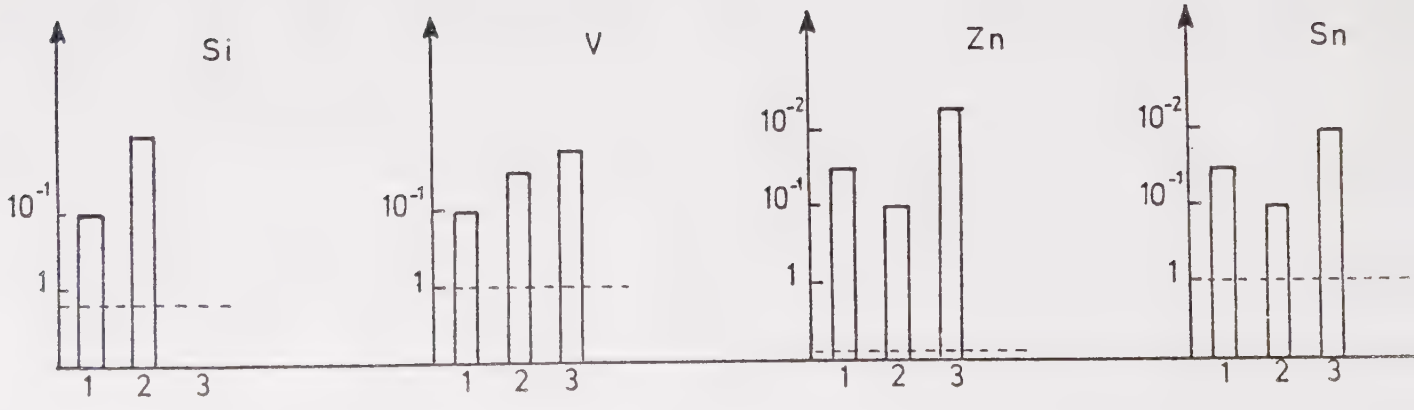


fig 1

B - Technique de dosage

1 - Principe de l'analyse par activation neutronique

Au cours d'une irradiation dans un flux de neutrons, quelques un des noyaux constitutifs de l'échantillon bombardé vont capturer une particule incidente et conduire à la formation d'un isotope différent d'un même élément (capture radioactive) où d'un isotope d'un élément différent (transmutation). Certains de ces isotopes sont radioactifs et on les détecte par leurs émissions β ou γ. Les propriétés de ces émissions (énergie, période et désintégration) sont caractéristiques du noyau émetteur et permettent l'identification de l'élément radioactif. La radioactivité induite dans l'échantillon bombardé par les neutrons est directement proportionnelle à la masse de chacun des éléments présents dans la cible. En mesurant l'intensité de leurs émissions caractéristiques, on peut calculer la masse m de chacun d'eux en utilisant la relation suivante

$$m_x = \frac{A \cdot M_x}{\mathcal{N} \cdot F \cdot e \cdot \sigma \cdot \Phi (1-e^{-\lambda t})}$$

où A = radioactivité de l'élément x

M_x = poids atomique de l'élément x

F = abondance isotopique

e = rendement d'émission

σ = section efficace

Φ = débit de flux de neutrons

$(1-e^{-\lambda t})$ = facteur de croissance de la radioactivité induite de x

$\lambda = \frac{\ln 2}{T_{1/2}}$ où $T_{1/2}$ = période de demi-vie de l'isotope produit.

Cependant l'incertitude sur les constantes nucléaires et la stabilité dans le temps du flux de neutrons ne permet pas une grande précision. On préfère à cette méthode, celle du comparateur simple qui consiste à comparer les radioactivités induites sur l'échantillon et sur un étalon irradié dans les mêmes conditions.

La radioactivité étant directement proportionnelle aux masses irradiées, il sera facile, connaissant la masse de l'étalon et les radioactivités de l'étalon et de l'échantillon d'en déduire la masse m_x de l'élément x cherché dans l'échantillon en utilisant l'équation

$$m_{x\ éch.} = \frac{m_x\ ct.}{R.A\ ct.}\ R.A.éch.$$

où le suffixe éch. se rapporte à l'échantillon
le suffixe et. se rapporte à l'étalon
et R.A. = radioactivité de l'élément x.

Dans les échantillons biologiques les éléments majeurs (C, H, O, N, ne s'activent pas et la radioactivité est essentiellement due au sodium et au phosphore.

Pour pouvoir détecter les éléments présents à l'état de traces il est nécessaire soit d'attendre la décroissance du sodium, si la période du radio-isotope cherché est assez longue (plus de 15 jours) soit de procéder à une séparation chimique si la période est plus courte ou du même ordre de grandeur que celle du sodium, (environ 15 heures).

2 - Dosage des éléments dans le sérum

Les caractéristiques nucléaires des éléments stables et radioactifs utilisés dans l'analyse des échantillons de sérum sont rassemblés dans le tableau V . Nous avons partagé les éléments à doser en deux classes : les éléments donnant par activation neutronique des radio-isotopes de période courte Cu et Mn qui nécessitent une séparation chimique et les éléments conduisant à des radio-isotopes de période longue (Co, Fe, Se, Zn et Rb) et pour lesquels une séparation chimique après activation n'est pas nécessaire.

a - Dosage du cuivre et du manganèse

- Irradiation

Les prises d'essai de 200 microlitres sont déposées et lyophilisées dans des conteneurs en polyéthylène et sont irradiées en même temps que des solutions mixtes de cuivre et de manganèse dans le réacteur E.L.3 de Saclay pendant 10 minutes dans un débit de flux de $3{,}5.10^{13}$ $n.cm^{-2}s^{-1}$.

- Séparation chimique

Après 30 minutes de décroissance, les conteneurs sont ouverts, la poudre est transférée dans le flacon de minéralisation et son poids déterminé par différence de pesées du conteneur. Elle est minéralisée en présence de 0,5 mg de manganèse et de 1 mg de cuivre entraîneurs dans un mélange acide nitrique, perhydrol à ébullition.

Le cuivre est complexé partiellement par la dithizone en milieu tamponné à pH 4,5 [12] et extrait substoechiométriquement par le tétrachlorure de carbone.

La phase aqueuse résiduelle sert à la détermination du manganèse qui, oxydé en permanganate est précipité par le chlorure de tétraphényl arsonium et recueilli sur un filtre millipore [13] le rendement chimique de la séparation est mesuré par réirradiation du précipité pendant trois secondes.

- Mesure de la radioactivité

Les radioactivités de la solution de cuivre et du précipité de manganèse sont enregistrées pendant 15 minutes à l'aide d'un scintillateur NaI (Tl) à puits 3"x3" relié à un ensemble de spectrométrie γ. La précision sur la mesure de la radioactivité est de 2 % pour le cuivre et de 5 % pour le manganèse dans les conditions opératoires décrites.

b - Dosage du cobalt, fer, sélénium et zinc

- Irradiation

Les éléments de période longue sont déterminés sur des aliquotes de 200 microlitres disposées et lyophylisées dans des ampoules de quartz. Les échantillons et les étalons sont irradiés 65 heures dans le réacteur OSIRIS de Saclay dans un débit de flux de $1,5.10^{14}$ $n.cm^{-2}s^{-1}$.

- Mesure de la radioactivité

Après 15 jours de décroissance le sodium 24 a complètement disparu et les radio-éléments de période longue peuvent être mesurés. Pour éviter toute interférence due aux impuretés du quartz, les ampoules sont soigneusement lavées à l'acide nitrique bouillant, rincées à l'eau distillée, séchées et refroidies à la

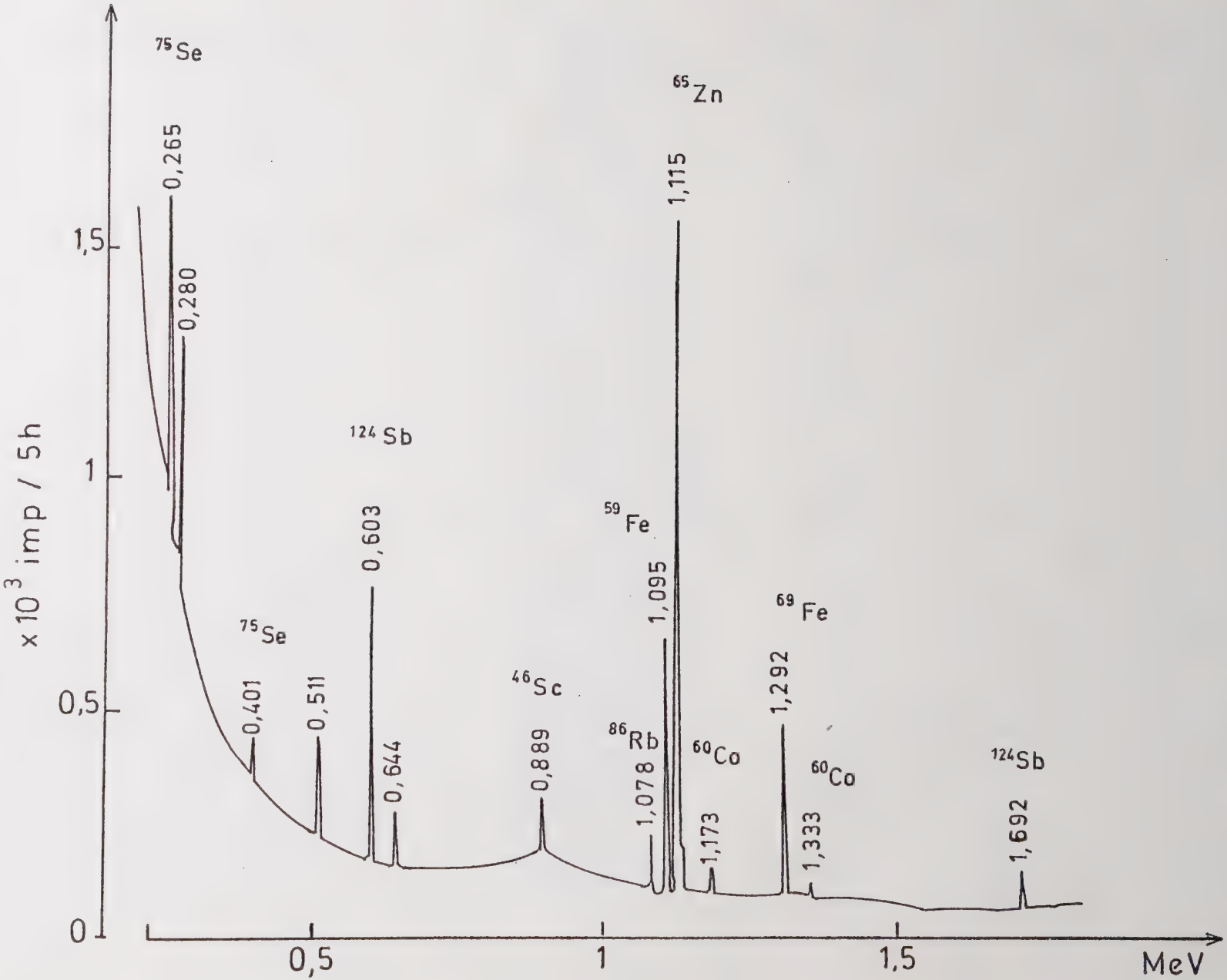

x 10 3 imp / 5h
0
0,5
1
1,5
0,5
1
1,5
MeV
75Se
0,265
0,280
75Se
0,401
0,511
124Sb
0,603
0,644
46Sc
0,889
59Fe
1,095
65Zn
1,115
86Rb
1,078
60Co
1,173
69Fe
1,292
60Co
1,333
124Sb
1,692

Fig 2

RESULTATS - DISCUSSION

I - ANALYSE DES DIETES

Les concentrations en cuivre, fer, manganèse, sélénium et zinc des 3 régimes nutritifs ont été mesurées et les apports journaliers par kilogramme de poids corporel en ont été déduits. Ils sont rassemblés dans le tableau VI.

Les apports de la diète A sont sensiblement les mêmes que ceux du lait de femme, à l'exception du sélénium trop faible et du manganèse trop fort. Les apports de la diète B sont nettement trop faibles, exception faite du manganèse et ces déficits risquent de se répercuter sur les concentrations sériques.

Ces deux diètes administrées par voie entérale nécessitent une correction de l'apport en oligo-élément qui sera faite en l'ajustant sur l'apport du lait de femme considéré comme l'apport optimum. Cette correction ne tient pas compte des besoins réels des enfants traités qui varient d'un sujet à l'autre en fonction de ses capacités digestives.

La diète C, a été analysée avant addition de la surcharge en oligo-éléments et elles s'est révélée d'une remarquable pureté. On n'a pu déterminer qu'une limite de détection pour chacun des éléments considérés à l'exception du cuivre et du manganèse. En pratique, l'apport se réduit à la surcharge.

II - DETERMINATION DES TAUX SERIQUES NORMAUX

Le tableau VII rassemble les résultats des mesures faites sur les sérums du groupe d'enfants témoins.

Les valeurs déterminées correspondent à celles communément admises dans le sérum humain d'adultes pour le cuivre, le fer et le zinc. Le taux de zinc est toutefois légèrement mais significativement plus faible et correspond à la tendance observée par Kaspereck [14] qu'à la concentration de cet élément à augmenter avec l'âge.

Tableau VI

Apport quotidien en oligo-éléments des régimes nutritifs utilisés.

Elément	Diète A	Diète B	Diète C
Cuivre	83 µg	26 µg	25,5 µg
Fer	1270 µg	704 µg	250 µg
Manganèse	136 µg	12 µg	41 µg
Sélénium	0,9 µg	0,4 µg	$\leqslant$0,3 µg
Zinc	522 µg	175 µg	$30 \leqslant x \leqslant 42$

Tableau VII

Concentrations sériques mesurées chez les enfants témoins, comparée à celles de l'adulte. Les valeurs entre parenthèses à côté des valeurs déterminées chez l'adulte sont les valeurs extrêmes.

Enfant	Age	Cuivre µg/ml	Fer µg/ml	Manganèse ng/ml	Sélénium ng/ml	Zinc µg/ml	Rubidium µg/ml
a	1 mois	1,04	-	1,18	-	-	-
b	3 mois	1,17	0,69	1,29	34	0,69	0,250
c	4 mois	1,20	1,14	0,82	39	1,40	0,460
d	6 mois		1,00	0,92	45,4	0,625	
e	6 mois		1,00	1,40	28,8	0,629	
f	6 mois	1,65	0,99	1,15	19,5	1,10	0,258
g	7 mois		0,50	0,97	25	1,11	0,440
h	16 mois		1,04	0,91	42,2	0,53	
i	19 mois	1,32	1,06	0,89	48	0,80	0,230
j	20 mois		0,75	1,50	60,1	0,82	
k	20 mois		1,00	1,03	40,2	0,62	
Moyenne enfants		1,18 ±0,11	0,92 ±0,19	1,09 ±0,22	38,2 ±11,9	0,83 ±0,28	0,33 ±0,10
Moyenne adulte		1,19 $^{0,46}_{-2}$ (10,11)	1,05 $^{0,46}_{-2}$ (10,11)	0,58-1,42 (15,16)	88 ± 20 (18)	1,06 $^{0,8}_{3,5}$ (10,11)	0,203 (0,04-2) (10,11)

Les valeurs de manganèse se situent entre les valeurs proposées par Cotzias dans deux études différentes [15, 16] et confirment le taux particulièrement bas de cet élément dans le sérum sanguin humain.

Le taux de sélénium montre une nette différence avec les valeurs généralement admises dans la littérature (200 à 300 µg/ml) [17] mais il est reconnu que ce taux varie sensiblement avec l'apport alimentaire en sélénium. Il est préférable de le comparer à celui d'adultes originaires de la même aire géographique (Paris) qui est de 88 µg/ml [18]. Ce taux est beaucoup plus proche, mais cependant encore beaucoup plus fort que celui déterminé chez le groupe d'enfants témoins.

III - CONCENTRATIONS SERIQUES DES ENFANTS TRAITES

Les mesures de cobalt et de fer ont été écartées, les premières en raisons de leur imprécision due à une interférence au niveau du détecteur, les secondes en raison de l'influence du fer héminique dû à une légère hémolyse de certains échantillons résultant de la difficulté de prélever le sang à travers un cathéter. Cette influence de l'hémolyse a toutefois été jugée négligeable pour les autres éléments dosés, le rapport de leur concentration dans le sang total à leur concentration dans le sérum étant beaucoup plus faible que celui du fer ($\sim$ 500 pour le fer, maximum de 5 pour les autres éléments).

Les concentrations en cuivre, manganèse, sélénium, zinc et rubidium chez onze enfants (enfants 1 à 11 du tableau a) sont consignées respectivement dans les tableaux VIIIa, VIIIb, VIIIc, VIIId, VIIIe.

A - Evolution des concentrations

Nous avons représenté dans les figures 3 les variations au cours du temps des concentrations chez les enfants traités (courbes) et la zone comprise entre plus ou moins un écart type autour de la moyenne des concentrations déterminées chez les enfants normaux (zone hachurée). Les jours portés en abscisse correspondent au nombre de jours suivant le premier prélèvement.

Tableau VIIIa

Concentrations sériques (en µg/ml) en cuivre chez les enfants traités.

Enfant	to	to + 20 j	to + 40 j	to + 60 j	to + 80 j
1				1,30	0,82
2		1,27	0,63	0,98	
3		1,97			
4			2,03	1,12	1,43
5	1,45	1,42	1,44	0,78	
6	1,23	0,82			
7	1,49	1,20	1,21		
8	1,34	1,04	1,32		
9	0,97	0,94			
10	1,35	1,35			
11	1,04				

Tableau VIIIb

Concentrations sériques en manganèse (ng/ml) chez les enfants traités.

enfant	to	to + 20 j	to + 40 j	to + 60 j	to + 80 j
1			1,08	1,06	1,42
2		1,09	1,53	1,42	
3		1,29	2,43		
4			1,89	1,16	
5			1,28	1,55	
6					
7	8,73	3,77	4,35	4,50	
8	8,01	2,48	2,88	4,15	
9	3,07	3,08	2,59		
10	1,92	2,59	2,64		
11					

Tableau VIIIc

Concentrations sériques (ng/ml) en sélénium chez les enfants traités

Enfant	to	to + 20 j	to + 40 j	to + 60 j	to + 80 j
1	27	24	25	22	26
2	10,4	12,6	20,6	24,5	
3		31,1	33,6		
4	16	17	22	20,4	16
5	17	9	8	10	
6	7	6			
7	24	7,5	6,4	5,8	5,2
8	3,6	6,2	4,7	6,2	
9	14,4	11,2	21,2		
10	15,5	11,3	14,9		
11	18,3	22,6			

Tableau VIIId

Concentrations sériques (µg/ml) en zinc chez les enfants traités.

Enfant	to	to + 20 j	to + 40 j	to + 60 j	to + 80 j
1		0,65	0,99	0,41	0,62
2	0,34	0,42	0,64	0,54	
3		0,61	0,47		
4		0,59	0,51	0,36	0,55
5	0,47	0,63	0,71	0,75	
6	0,30	0,30			
7	1,11	0,21	0,37	0,41	0,59
8	0,24	0,45	0,35	0,38	
9	0,52	0,62	0,46		
10	0,24	0,22	0,20		
11	0,50	0,55			

Tableau VIIIe

Concentrations sériques (µg/ml) en rubidium chez les enfants traités.

Enfant	to	to + 20 j	to + 40 j	to + 60 j	to + 80 j
1		0,062	0,058	0,069	0,037
2	0,039	0,033	0,048	0,034	
3	0,137	0,082			
4	0,026	0,037	0,032	0,078	0,031
5	0,053	0,055	0,045	0,043	
6		0,027			
7	0,159	0,066	0,049	0,028	0,041
8	0,028	0,057	0,020	0,060	
9	0,106	0,072	0,070		
10	0,049	0,033	0,042		
11	0,073	0,092			

- Cuivre (Figure 3a)

Chez les enfants nourris par voie entérale, les concentrations varient de façons anarchiques autour de la moyenne normale. Le nombre de points est trop faible pour comparer la diète A et la diète B mais il semble que dans les deux cas l'apport soit suffisant.

Chez les enfants alimentés par voie parentérale, les valeurs sont beaucoup plus ressérées autour de la normale et il semble que l'apport de la diète C en cet élément soit particulièrement bien adapté.

- Manganèse (Figure 3b)

Les concentrations en manganèse sont très différentes chez les enfants nourris par voie entérale et chez les enfants nourris par voie parentérale. Dans le premier groupe elles sont normales, malgré l'apport excessif des diètes A et B, dans le second groupe elles sont trop fortes d'un facteur variant entre 2 et 5. L'enfant 5 qui est passé de la nutrition par voie parentérale à la nutrition par voie entérale, retrouve un taux sérique normal dès que cesse l'apport parentérale. Ce fait montre que les mécanismes de contrôle de l'absorption intestinale fonctionnent normalement.

- Sélénium (Figure 3c)

Les concentrations en sélénium du sérum sont beaucoup plus basses chez les enfants alimentés par voie parentérale que chez ceux alimentés par voie entérale, mais dans chacun des groupes, elles sont inférieures à la normale. L'enfant n° 7 dont le premier prélèvement a été effectué dix jours après le début de l'administration de la diète montre la rapidité avec laquelle s'épuisent les réserves naturelles, quand l'apport de la diète est pratiquement nul.

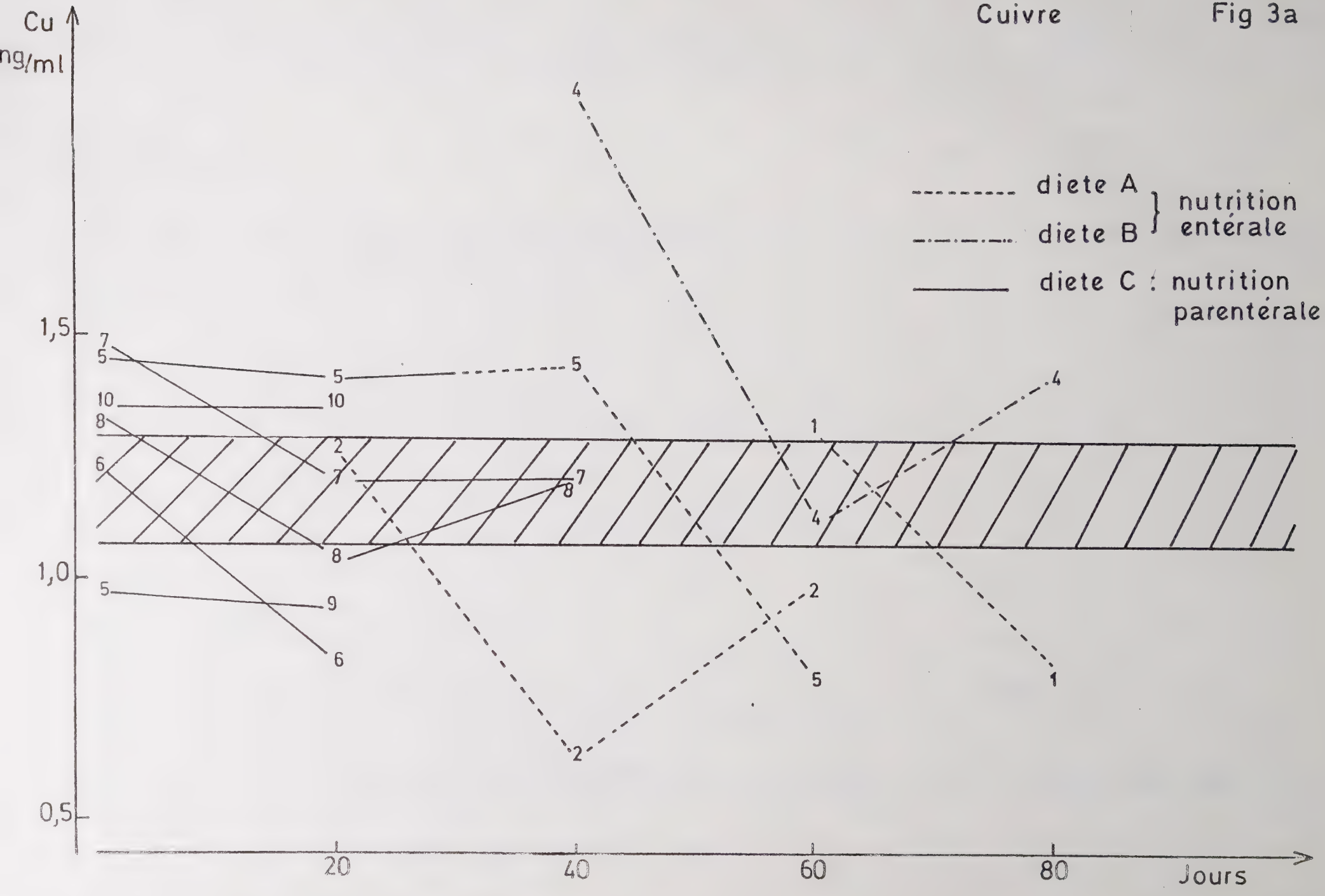
- Zinc (Figure 3d)

Là encore, les concentrations chez les enfants en nutrition parentérale sont en moyenne inférieures à celles relevées chez les enfants en nutrition entérale. Elles se situent au-dessous de la normale sans pour cela montrer une insuffisance aussi nette et générale que le sélénium. Les enfants tributaires de la diète A ont un taux sérique normal et l'évolution des concentrations

Figures 3a, b, c, d, e

Evolution au cours du temps des concentrations sériques mesurées chez les enfants soumis aux différentes diètes. La zone hachurée correspond à la concentration moyenne normale déterminée chez le groupe d'enfants témoins.

Cuivre Fig 3a



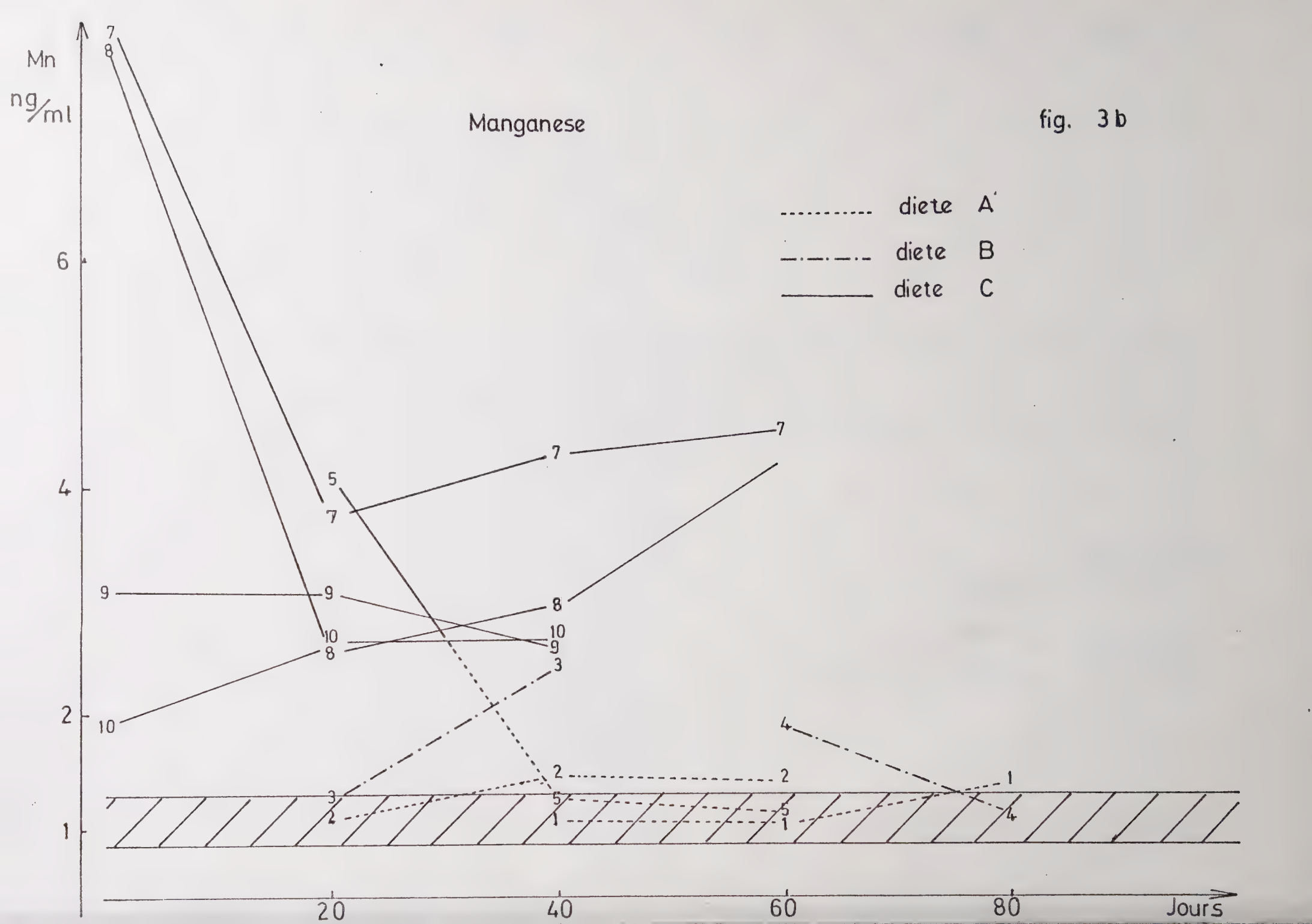
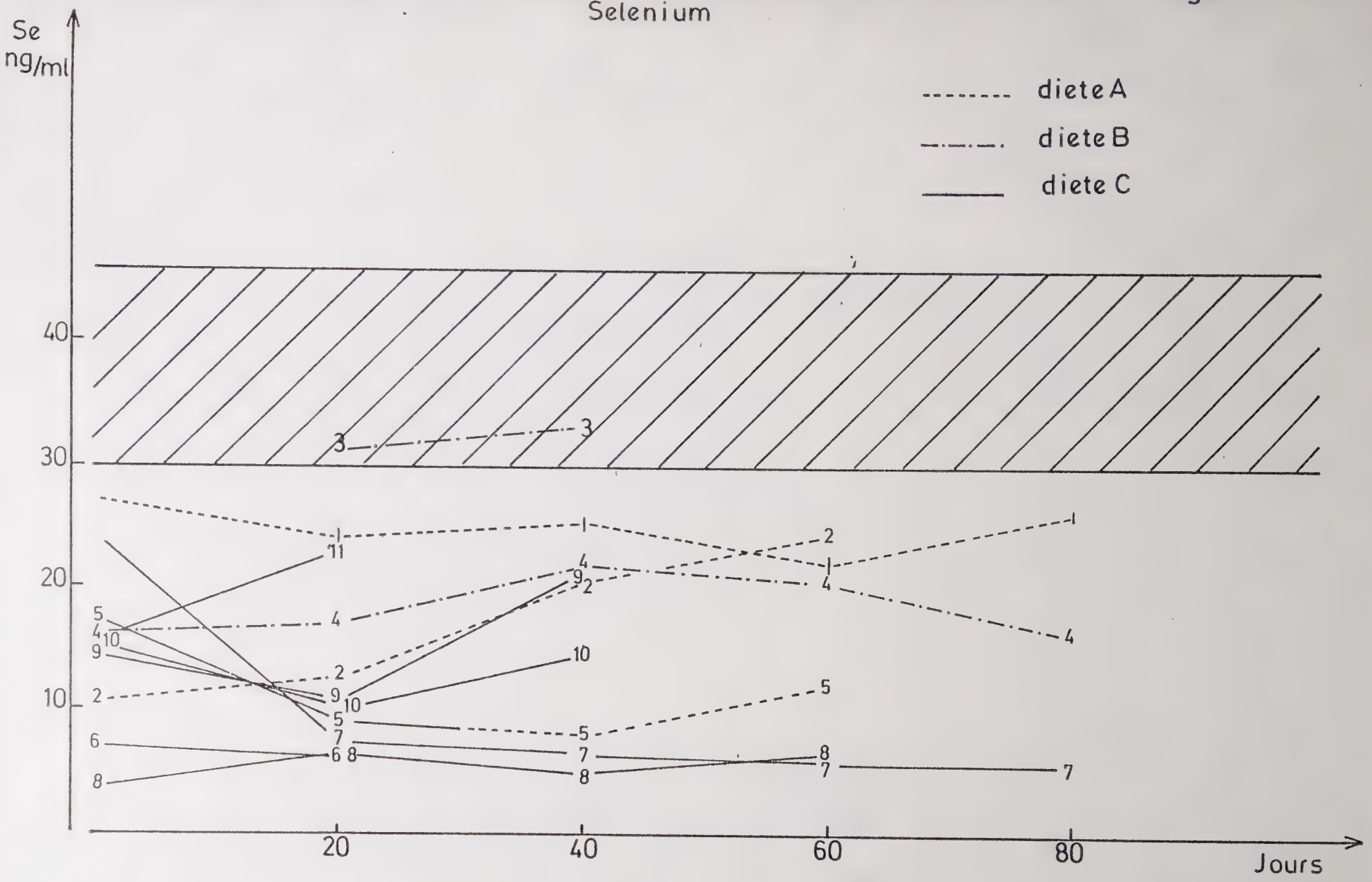
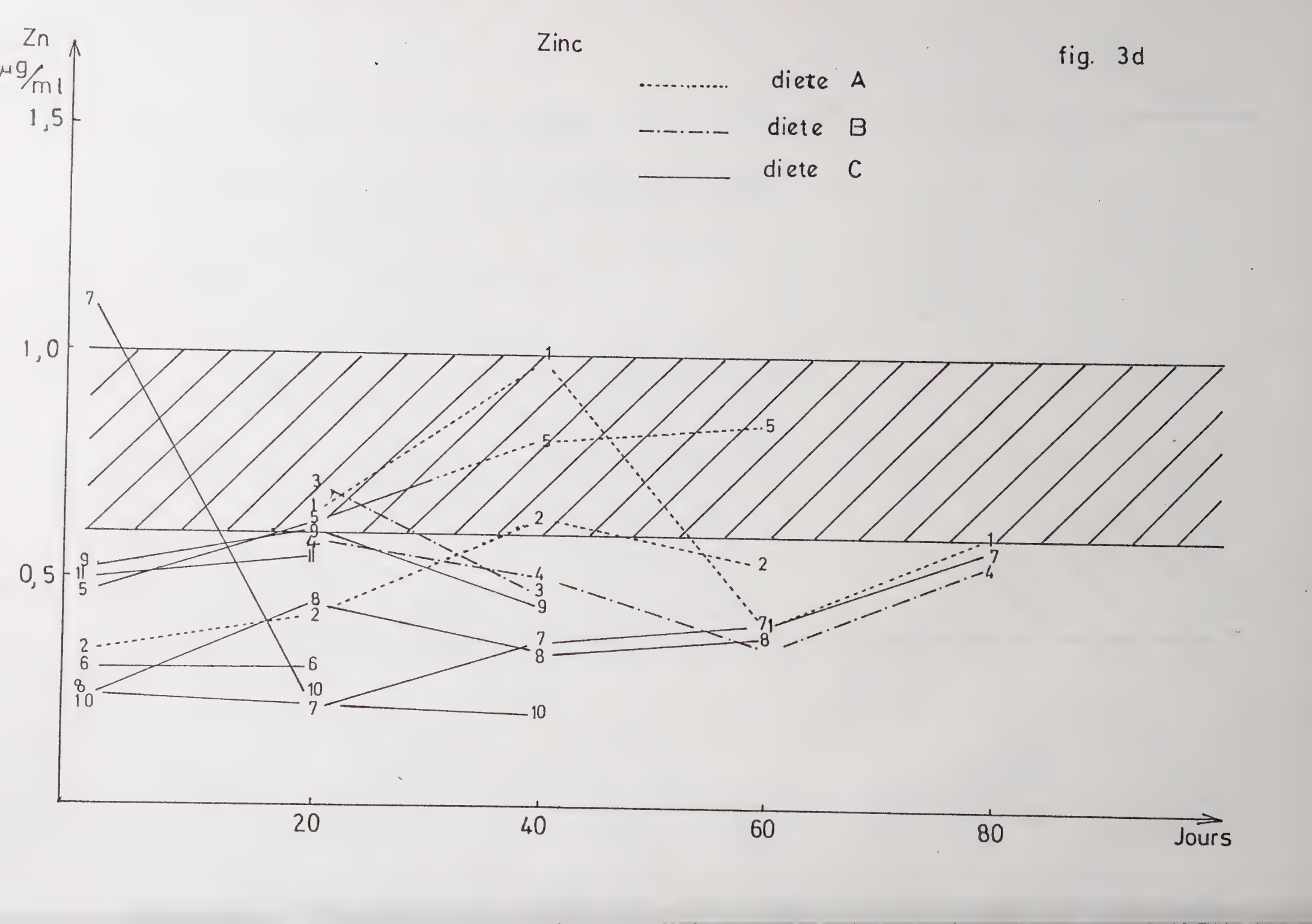

Mn
ng/ml
Manganese
fig. 3 b
diete A
diete B
diete C
6
4
2
1
20
40
60
80
Jours

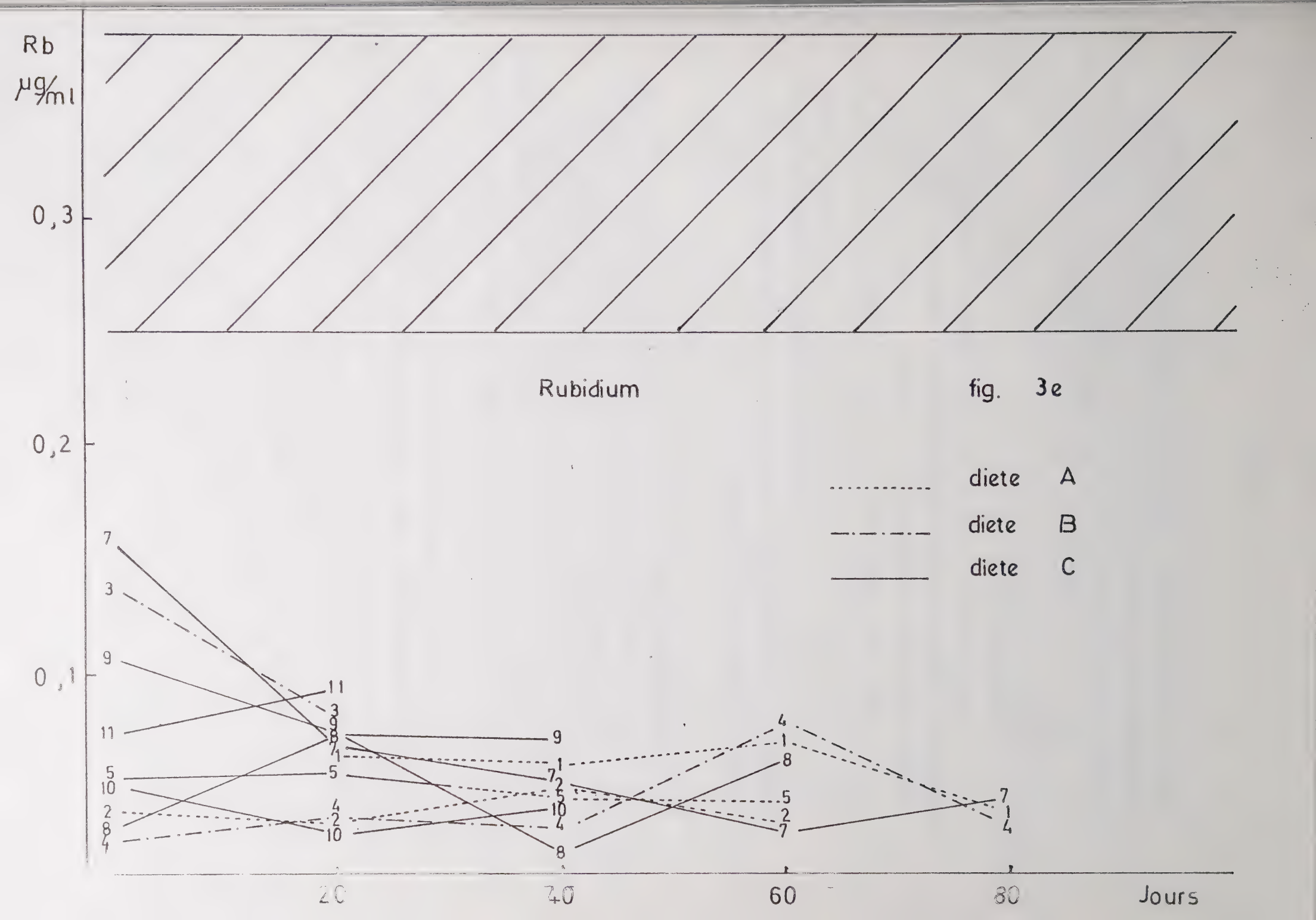
fig.3c


Selenium
Se
ng/ml
diete A
diete B
diete C
40
30
20
10
20
40
60
80
Jours

Zinc

fig. 3d





Rubidium fig. 3e

mesurées chez l'enfant 5 montre particulièrement bien l'effet du passage de la diète C à la diète A et du retour à un apport en zinc approprié. La chute brutale du taux sérique chez l'enfant 7 en début du traitement souligne l'insuffisance de l'apport en zinc de la diète C et la nécessité de le corriger.

- Rubidium (Figure 3e)

Le rubidium n'est pas un oligo-élément indispensable et on ne lui connaît pas de rôle biologique. Nous ne l'avons mesuré qu'en raison de la facilité de le doser.

Chez tous les enfants, le taux sérique de rubidium est très bas par rapport à la normale, quel que soit le type de nutrition. L'évolution des concentrations traduit l'épuisement rapide des stocks naturels et illustre les risques de carence en oligo-éléments indispensables encourus lors de l'utilisation de diète artificiellement reconstituées.

B - Conclusion

Les résultats des dosages effectués sur le sérum sanguin des enfants traités montrent que parmi les quatre oligo-éléments indispensables mesurés, un seul : le cuivre est présent à des concentrations normales, les concentrations anormales observées chez les enfants nourris par voie entérale devraient être corrigées par un alignement de l'apport en oligo-éléments des diètes A et B sur celui du lait maternel.

La diète C, administrée aux enfants par voie parentérale, provoque des anomalies plus sévères que les diètes A et B, et nécessite aussi une correction de l'apport journalier en manganèse, sélénium et zinc.

C - Correction de la diète C (parentérale)

La correction de l'apport en manganèse, sélénium et zinc de la diète C est rendue difficile par l'obligation de "court-circuiter" les mécanismes régulateurs de l'absorption intestinale. Le nouvel apport doit correspondre à la quantité d'oligo-éléments réellement adsorbée (et non pas ingérée) par des nourrissons normaux.

Il n'existe pas dans la littérature de données nous permettant de calculer cette quantité directement chez le nourrisson, et il nous faudra utiliser des valeurs mesurées chez l'adulte et admettre la validité de leur extrapolation chez le nourrisson. Plusieurs méthodes de calcul se présentent :

1 - on peut déduire l'apport quotidien de la concentration du lait de femme en y appliquant un taux d'absorption intestinale déterminé chez l'adulte ;

2 - on peut faire le même calcul en partant de la quantité d'élément ingérée par jour et par kilogramme par un adulte ;

3 - on peut le calculer en utilisant le principe d'occupation.

Rappel du principe d'occupation

Le principe d'occupation a été développé par plusieurs auteurs [19, 20, 21] et décrit par Chevallier [22] dans un ouvrage général. Nous nous contenterons d'en rappeler la définition :

Le principe d'occupation définit la relation qui existe dans un système biologique à l'état stationnaire entre :

1 - la quantité C d'une substance s présente dans le système considéré dans son ensemble, ou les quantités C_1, C_2, ..., C_n de cette substance dans chaque compartiment 1, 2,..., n isolé arbitrairement dans ce système ;

2 - le flux F d'entrée ou de sortie de cette substance dans le système ;

3 - le temps d'occupation θ du système ou θ_1, θ_2,...θ_n de chaque compartiment est défini comme étant l'intégrale par rapport au temps de la fraction de la substance introduite dans le système à un temps t_o arbitraire et qui se trouve dans le système ou l'un de ses compartiments

$$\theta_n = \int_0^\infty f_n(t)\, dt$$

Cette grandeur est un temps, et dans le cas particulier où on considère le système entier, elle est égale au temps de renouvellement T et à la période biologique, affectée du facteur $\frac{1}{\ln 2}$, de la substance dans le système.

Le principe d'occupation montre que

$$\frac{\Theta}{C} = \frac{\theta_1}{c_1} = \frac{\theta_2}{c_2} = \ldots = \frac{\theta_n}{c_n} = \frac{1}{F}$$

En ce qui concerne la correction de l'apport en manganèse, sélénium et zinc de la diète C, nous considérerons que les nourrissons sont à l'état stationnaire (l'apport quotidien calculé par kilogramme de poids tient compte de la croissance) et nous calculerons le flux d'entrée F d'un oligo-élément dans un système de un kilogramme en utilisant la relation :

$$F = \frac{C}{\theta} = \frac{C \ln 2}{T_{1/2}}$$

où F : flux d'entrée = apport quotidien de l'élément x

C : concentration de l'élément x dans le corps entier d'un adulte, par kilogramme de poids.

$T_{1/2}$: période biologique de l'élément x chez l'homme.

} valeurs extraites de la littérature

Le tableau IX rassemble les valeurs des paramètres utilisés dans les trois modes de calcul de l'apport journalier et le tableau X les différentes valeurs obtenues. Ces valeurs sont souvent discordantes et on peut mettre ces divergences sur le compte de l'incertitude des paramètres biologiques choisis ou sur la validite douteuse de l'utilisation de valeurs mesurées chez l'adulte et appliquées chez le nourrisson.

Nous avons choisi un apport qui nous semblait logique en fonction de la composition du lait de femme ou des résultats précédemment obtenus chez les enfants traités.

Pour le sélénium, les deux valeurs sont proches et nous en avons fait la moyenne. Cet élément étant considérablement toxique, nous nous sommes assurés que l'apport était d'environ dix fois inférieur à la dose toxique [34].

Pour le manganèse, l'apport calculé à partir du lait maternel nous a paru trop faible ; d'autre part les deux autres apports calculés sont supérieurs à celui du lait de femme. Nous avons choisi un apport légèrement inférieur à celui du lait maternel.

Pour le zinc, à l'inverse, l'apport calculé à partir du lait maternel nous a paru trop fort : les taux sériques des

Tableau IX

Valeur des paramètres utilisés pour le calcul de l'apport quotidien en sélénium, manganèse et zinc (le coefficient d'absorption) du sélénium est tiré de valeurs déterminées chez l'animal.

Elément	Sélénium	Manganèse	Zinc
Coefficient d'absorption intestinale	(23,24) 0,6	(26) 0,05	0,30
Apport quotidien du lait maternel	(3, 4) 5,25 µg	(2) 3,3 µg	(2) 500 µg
Apport quotidien de la ration alimentaire d'un adulte	(25) 300 µg	(27) 12 mg	(31) 15 mg
Période biologique		(28) 39 jours	(32) 322 jours
Concentration par kg de poids chez l'adulte		(29) 0,46 mg	(33) 20 mg

Tableau X

Résultats des diverses méthodes de calcul de l'apport quotidien en oligo-éléments de la diète administrée par voie parentérale. La valeur retenue.

Elément	mode de calcul 1	mode de calcul 2	mode de calcul 3	apport choisi
Sélénium	3,15 µg	1,8 µg		3 µg/j
Manganèse	0,16 µg	8,6 µg	8 µg	2 µg
Zinc	150 µg	64 µg	43 µg	50 µg

enfants étudiés étaient bas, mais ne semblait pas justifier une multiplication par 5 de l'apport journalier. Nous avons choisi la moyenne de l'apport calculé par les deux autres méthodes.

D - Etude de la nouvelle diète

1 - Protocole opératoire

Cette étude a été menée chez les enfants numérotés 12 à 18. Après 15 jours de nutrition par l'ancienne diète pour permettre aux concentrations sanguines de se stabiliser, un premier prélèvement est effectué. Après ce premier prélèvement, l'apport journalier en zinc (enfants 12, 13, 14, 15) ou en sélénium (enfants 12, 16, 17, 18) est modifié et on suit sur un prélèvement hebdomadaire son incidence sur les concentrations sériques en sélénium et en zinc pendant 4 semaines. Le tableau XI présente l'apport en zinc et en sélénium pour chacun des enfants étudiés.

2 - Résultat de la correction - Discussion

Les concentrations en sélénium et en zinc obtenues chez les sept sujets étudiés sont rassemblées respectivement dans les tableaux XIIa, XIIb et l'évolution au cours du temps de ces concentrations est représentée dans les figures 4a et 4b.

- apport en sélénium (Figure 4a)

Les résultats obtenus avec la surcharge en sélénium sont spectaculaires, les taux sériques atteignent très rapidement une valeur "normale" et la dépasse même, dans deux cas. Il semble que l'apport soit à la limite d'être trop élevé et il conviendra sans doute, compte tenu de la toxicité élevée du sélénium de réduire légèrement l'apport journalier pour le fixer à 2 µg/j.kg.

- apport en zinc

L'augmentation de l'apport en zinc de la diète n'a pas modifié les concentrations de celui-ci dans le sérum sanguin, au contraire.

Cette déficience en zinc peut s'expliquer par une carence des protéines plasmatiques liées à cet élément. On peut escompter que cette carence protéique n'est pas spécifique aux protéines

Tableau XI

Apport quotidien (par kilogramme de poids corporel) en sélénium et en zinc pour les enfants soumis aux nouvelles diètes.

Enfant	Age	Durée du traitement avant étude	Apport quotidien en zinc	Apport quotidien en sélénium
12	6 semaines	6 semaines	50 µg	3 µg
13	6 mois	10 jours	50 µg	⩽ 0,3
14	14 ans	2 mois	50 µg	⩽ 0,3
15	2 semaines	2 semaines	50 µg	⩽ 0,3
16	2 semaines	2 semaines	30 µg	3 µg
17	2 semaines	2 semaines	30 µg	3 µg
18	18 mois	2 semaines	30 µg	3 µg

Tableau XIIa

Concentrations (ng/ml) en sélénium du sérum des nourrissons recevant ou non une surcharge en sélénium, l'espace entre chaque prélèvement est d'une semaine.

Enfant	Apport quotidien en sélénium (par kg)	1er prélèvement	2ème prélèvement	3ème prélèvement	4ème prélèvement	5ème prélèvement
12	3 µg	24,5	13,2		56,3	
13	⩽ 0,3 µg	18,5	15,5	11,3	11,2	
14	⩽ 0,3 µg	23,9	21,7	15,3	17,0	11,2
15	⩽ 0,3 µg	19,1	16,8	16,1	14,0	7,8
16	3 µg	6,0	27,2	50,8	64,2	
18	3 µg	20	30,3	37,3	34,4	
18	3 µg	10	19,7	24,4	26,0	

Tableau XIIb

Concentration (µg/ml) en zinc du sérum de nourrissons recevant ou non une surcharge en zinc. L'espace entre chaque prélèvement est d'une semaine

Enfant	Apport quotidien en zinc (par kg)	1er prélèvement	2ème prélèvement	3ème prélèvement	4ème prélèvement	5ème prélèvement
12	50 µg	0,73	0,31		0,43	
13	50 µg	0,77	0,87	0,55	0,49	
14	50 µg	0,14	0,17	0,26	0,20	0,28
15	50 µg	0,97	0,535	0,50	0,39	0,24
16	30 µg	0,47	0,26	0,56	0,44	
17	30 µg	0,51	0,49	0,88	0,40	
18	30 µg	0,30	0,30	0,32	0,47	

Tableau XIII

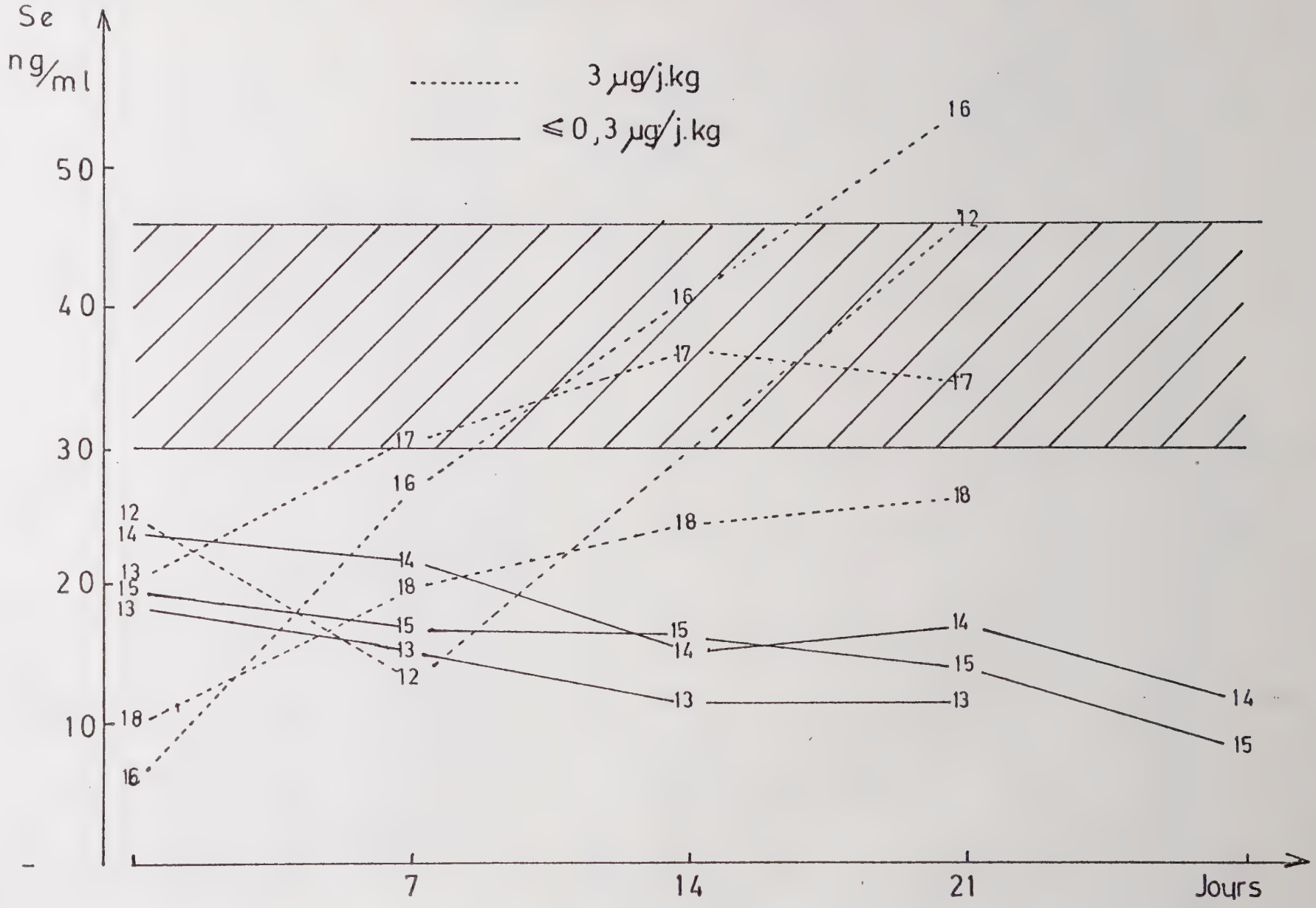
Apport quotidien minimum (par kilogramme de poids corporel) en cuivre, manganèse, sélénium et zinc indispensables à un nourrisson.

Elément	Apport quotidien minimum
Cuivre	25 µg
Manganèse	2 µg
Sélénium	2 µg
Zinc	135 µg

Figures 4a, b

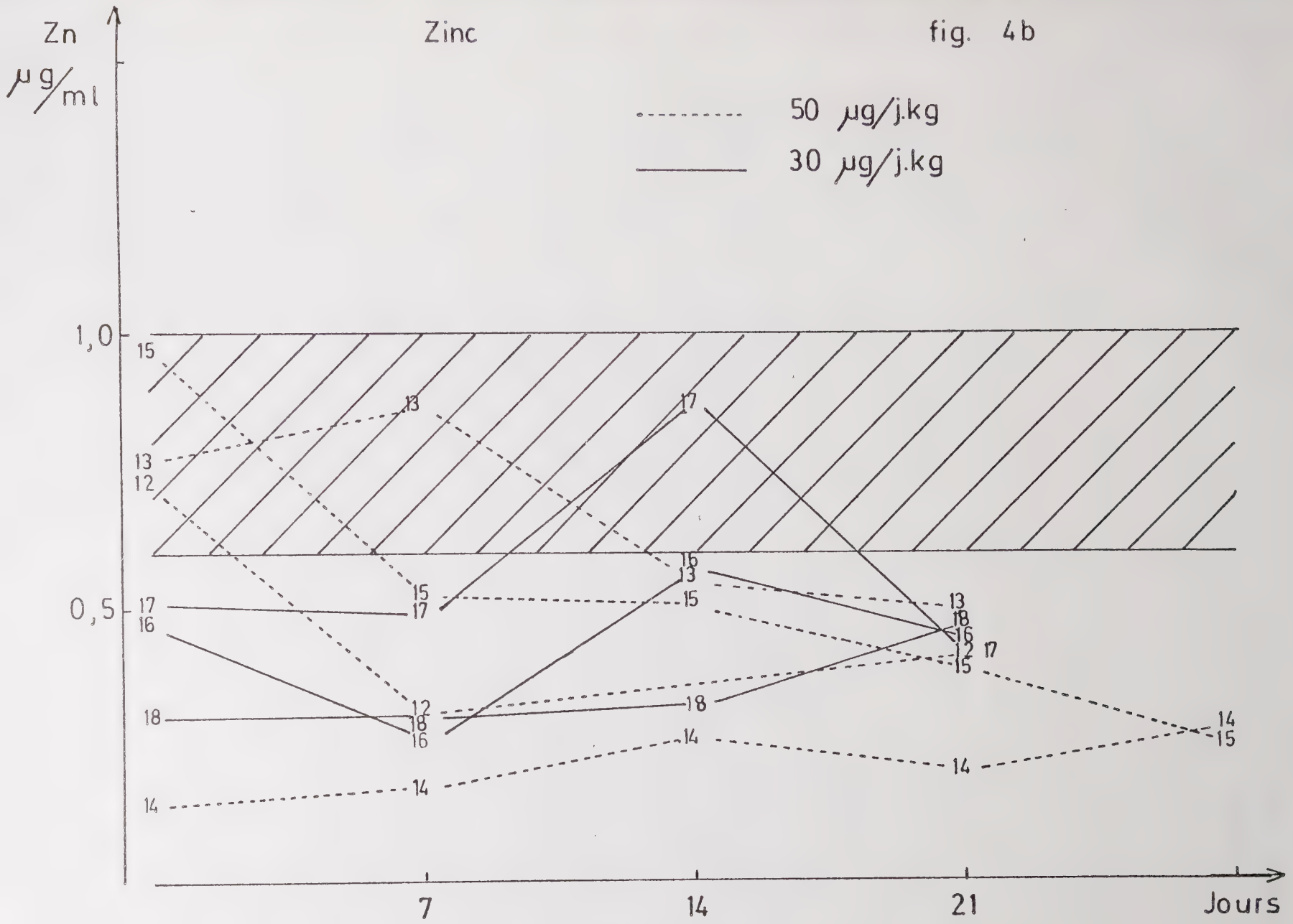
Evolutions des concentrations en sélénium et en zinc pendant 4 semaines chez les enfants traités avec un nouvel apport ou avec un ancien apport.

Selenium fig. 4 a



Zinc

fig. 4b



liées au zinc et qu'on trouvera, comme Kaspereck [14] un parallélisme entre le taux de protéines plasmatiques et le taux sérique de zinc. L'étude de ces deux taux mesurés pendant la même période, ne permet d'établir aucune corrélation de ce type (Figure 5).

On peut également envisager l'existence d'un phénomène de régulation homéostatique qui ne laisserait augmenter le taux sérique qu'en fonction d'un rétablissement (lent) des stocks de zinc, mais on devrait voir les taux sériques augmenter, et non pas diminuer.

La cause de cette déficience est plus vraisemblablement un défaut de l'apport en zinc. Dans nos calculs du nouvel apport, nous avons considéré, qu'il suffisait de calculer une dose journalière par kilogramme de poids pour tenir compte de la croissance de l'enfant. Les paramètres utilisés pour ces calculs ne tiennent pas compte de la nécessité de constituer des stocks puisqu'ils ont été mesurés chez des adultes à l'équilibre. Or, pour certains éléments de période biologique longue, les stocks peuvent être très importants par rapport à la quantité nécessaire au renouvellement, et dans un organisme en période de croissance extrême comme celui du nourrisson, la quantité nécessaire au renouvellement peut être inférieure à la quantité nécessaire à la constitution des stocks. Ce n'est pas le cas du sélénium ou du manganèse de période biologique relativement courte (respectivement 46 j [35] et 39 j), mais c'est le cas du zinc dont la période est de 322 jours.

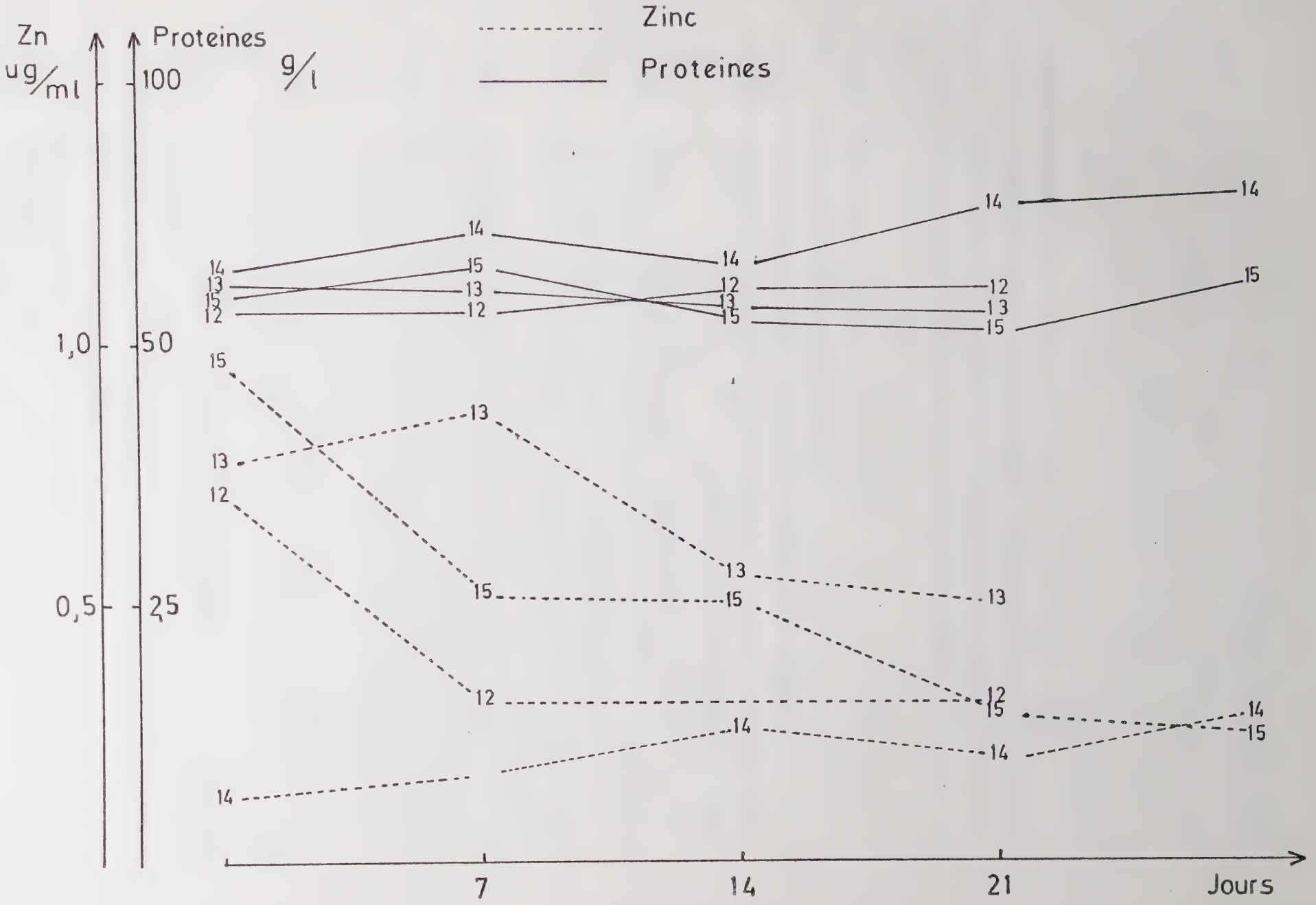
On calculera donc un nouvel apport nécessaire à la constitution des stocks et qui viendra s'ajouter à celui précédemment calculé, on considérera qu'un nourrisson normal prend environ 7 kg de poids au cours de la première année [36] et qu'il lui faut constituer un stock de 20 mg/kg. On en déduit un apport journalier moyen de 385 µg, soit un apport moyen par jour et par kg de 85 µg, auquel il faut ajouter les 50 µg nécessaires au renouvellement.

Une nouvelle diète devra donc comporter un apport quotidien de 135 µg/j.kg, ce qui est voisin de l'apport calculé à partir du lait maternel.

Figure 5

Evolution comparée des concentrations en zinc et en protéine du sérum des enfants alimentés par voie parentérale avec un apport quotidien en zinc de 50 µg par jour et par kg de poids corporel. Les concentrations en zinc sont représentées en pointillé, les concentrations en protéine en traits pleins, les concentrations en protéine restent stables alors que les concentrations en zinc décroissent.

fig. 5


Zinc
Proteines
Zn
ug/ml
Proteines
g/l
100
50
25
1,0
0,5
7
14
21
Jours

Conclusion générale

L'analyse par activation neutronique nous a permis de déterminer les concentrations sériques normales en cuivre, fer, manganèse, sélénium, zinc et rubidium chez le nourrisson et de montrer qu'elles ne diffèrent pas profondément des valeurs déterminées chez l'adulte.

La comparaison de ces concentrations à celles mesurées chez un groupe d'enfants alimentés par voie entérale ou parentérale a permis la détection d'anomalies dans l'apport quotidien en oligo-éléments des diètes administrées. La répercussion de la faiblesse ou de l'absence de l'apport en sélénium et en rubidium de ces diètes sur les concentrations sériques a démontré la rapidité avec laquelle s'épuisent les stocks naturels en oligo-éléments d'un organisme en période de croissance extrême lorsqu'ils ne sont pas réapprovisionnés et souligné la nécessité absolue d'un apport minimum en oligo-éléments indispensables dans ce genre de nutrition.

La tentative de rétablir l'équilibre de l'apport en zinc de la diète administrée par voie parentérale a mis en relief la difficulté de substituer un apport direct par voie intraveineuse à un apport oral contrôlé par l'absorption intestinale, et de déterminer tous les paramètres nécessaires au calcul de cet apport équilibré.

Cette étude nous a permis d'établir les besoins minimums en cuivre, manganèse, sélénium et zinc du nourrisson et ces apports exprimés en microgrammes par jour et par kilogramme de poids corporel sont consignés dans le tableau XIII.

BIBLIOGRAPHIE

[1] SCHWARTZ K.
"Elements Newly Identified as Essential for Animals"
"Proceedings of the I.A.E.A. Symposium on Nuclear Activation Techniques in the life Science"
Vienna, 1972, p.3

[2] MACY J.G., KELLY H.T., SLOAN R.E.
"The Composition of milks"
Publication 254 - National Academy of Science
National Research Council
Washington D.C., 1953

[3] HADJIMARKOS D.M., SHEARER T.R.
"Selenium in Nature Human milk"
The American Journal of Clinical Nutrition
26, 1973, 583

[4] HADJIMARKOS D.M.
"Selenium content of Human milk : Possible Effect on Dental Caries"
The Journal of Pediatrics, 63, 1963, 273

[5] KARPEL J.T., PEDEN N.H.
"Copper Deficiency in Long Term Parenteral Nutrition"
The Journal of Pediatrics, 80, 1972, 32

[6] SOLOMONS N.W., LAYDEN T.J., ROSENBERG J.H., Vo-KHACTU K., SANDSTEAD
"Plasma Trace Metals During Total Parenteral Alimentation"
Gastroenterology, 70, 1976, 1022

[7] MAZIERE B., GAUDRY A., GROS J., COMAR D.
"Biological Contamination due to Quartz Container in Neutron Activation Analysis"
Proceedings 7th Material Research Conference : Accuracy in Trace Analysis - GAITHERSBURG, 1974)
A paraître

[8] MORRISSON G.H.
"Trace Analysis of Biological Material by Mass Spectrometry and Isotope Dilution"
Proceedings of the I.A.E.A. Symposium on Nuclear Techniques in the life Science. Amsterdam, 1967, p. 211

[9] RAMIREZ-MUNOZ J.
"Atomic Adsorption Spectrometry and Analysis by Atomic Adsorption and Flame Spectrometry"
Edition Elsevier - New-York, 1968.

[10] BUTT E.M., NUSBAUM R.E.
"Trace metal Levels in Human Serum and Blood"
Archive of Environmental Health, 8, 1964, 52

[11] BOWEN H.J.M.
"Trace Elements in Biochemistry"
Academic Press - London and New-York, 1966

[12] RUZYCKA J., STARY J.
"Substoichiometry in Radio Analytical Analysis"
Williams Ed. PERGAMON, 1968

[13] PAPAVASILIOU P.S., COTZIAS G.C.
"Neutron Activation Analysis : The Determination of Manganèse"
The Journal of Biological Chemistry
236, 1961, 2365

[14] KASPERECK K., SCHICHA H., SILLER V., FEINENDEGEN L.E., HOCK A.
"Trace Element Concentrations in Human Serum : Diagnostic Implication".
Proceedings of the I.A.E.A. Symposium on Nuclear Techniques in the life Science : Vienna, 1972, p. 517

[15] COTZIAS G.C., MILLER S.T., EDWARDS J.
"Neutron Activation Analysis : Stability of manganese Concentrations in Human Blood and Serum"
Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 67, 1966, 836

[16] COTZIAS G.C., PARAVASILIOU P.S., HUGHES E.R., TANG L., BORG D.C.
"Slow Turnover of Manganese in Active Rheumatoid Arthritis Accelerated by Prednisone"
Journal of Clinical Investigation, 47, 1968, 992

[17] BURK R.F., PEARSON N.N., WOOD R.F., VITESI F.
"Blood-Selenium Levels and in vitro - Red Blood Cell Uptake of ^{75}Se in Kwashiorkor"
American Journal of Clinical Nutrition, 20, 1967, 723

[18] MAZIERE B., COMAR D., KELLERSOHN L.
"Dosage par radioactivation neutronique du sélénium dans les milieux biologiques"
Bulletin de la Société chimique, 10, 1970, 3767

[19] BERGNER P.E.E.
"Trace dynamics and the Determination of Pool Sizes and Turnover Factors in Metabolic Systems"
Journal of Theoritical Biology, 6, 1964, 137

[20] ORR J.S., GILLEPSIE F.C.
"Occupancy Principle for Radioactive Tracers in Steady State Biological Systems"
Science, New-York, 162, 1968, 138

[21] KELLERSOHN C.
"New Formulation of Earlier Results in the Kinetic Theory of Tracers : Application to various problems in Metabolism"
Proceedings of the 2nd International Conference on Medical Physics - Boston, 1969

[22] CHEVALLIER F.
"Biodynamique et indicateurs"
Cours et documents de biologie - Volume 4
Gordon and Breach, 1972

[23] WRIGHT P.L., BELL M.C.
"Comparative Metabolism of Selenium and Tellurium in Sheep and Swine"
American Journal of Physiology, 211, 1966, 6

[24] MAZIERE B., MAZIERE M., COMAR D.
"Quelques aspects du métabolisme du Sélénium chez le rat"
Proceeding of the I.A.E.A. Symposium on The Nuclear Activation Techniques in the life Science
Vienna, 1972, p. 359

[25] UNDERWOOD E.J.
"Trace Elements in Human and Animal Nutrition"
Second edition - Academic Press, New-York and London, 1962

[26] GREENBERG, CAMPBELL W.A.
Proceedings National Academy of Science. U.S., 26, 1940, 448

[27] TIPTON J.H., STEWART P.L., MARTIN P.G.
"Trace Elements in diets and Excretas"
Health Physics, 12, 1966, 1683

[28] MAHONEY J.P., SMALL W.J.
"Studies on Manganese : part III. The Biological half life of Radiomanganese in man and Factors Which Affect this half Life"
The Journal of Clinical Investigation, 47, 1968, 643

[29] COTZIAS G.C.
"Manganese in Health and Disease"
Physiological Review, 38, 1958, 503

[30] SPENCER H., VAKINSCOTT V., LEWIN J.
Journal of Nutrition, 86, 1965, 169

[31] SANDSTEAD H.H.
"Human Zinc Deficiency, Endocrine Manifestations and Response to treatment"
American Journal of Clinical Nutrition, 20, 1967, 422

[32] SPENCER H., ROSOFF B., FELDSTEIN A.
"Metabolism of ^{65}Zn in man"
Radiation Research, 24, 1965, 432

[33] WIDDOWSON E.M., MAC-CANCE R.A., SPARY C.M.
"Chemical Analysis of the Body" in "Human Body Composition"
Edited by J. Brozeck - Oxford Pergamon, 1965, p. 31

[34] UNDERWOOD E.J.
in "Toxicants occuring Naturally in Food"
National Academy of Science
Washington D.C., 1973

[35] LATHROP K.A.
"Radiation Dose to Human Being From ^{75}Se-l-Seleno Methionine"
Journal of Nuclear Medicine, 11, 1970, 394

[36] ALTMAN P.L., DITTMER D.S.
Biology Data Book
Federation of American Societies of Experimental Biology.

[37] COTZIAS G.C.
Proceedings of the 1st Annual Conference on Trace-Substance in Environmental Health
(D.D. Humphill ed.) p. 5 (1967) Columbia - Missouri.

Table des matières

INTRODUCTION 1

MATERIEL ET METHODES 4

I - Choix des populations étudiées 4

A - Les enfants en nutrition artificielle 4

1 - Composition des régimes en éléments majeurs 4

2 - Composition des régimes en oligo-éléments 7

B - Choix d'une population de référence 7

II - Choix d'un échantillon 8

A - Choix du sérum sanguin 8

B - Prélèvement et conditionnement 8

III - Choix d'une méthode d'analyse chimique 9

A - Comparaison des différentes méthodes 9

B - Technique de dosage 11

1 - Principe de l'analyse par activation neutronique 11

2 - Dosage des éléments dans le sérum 12

a) Dosage du cuivre et du manganèse 12

- Irradiation
- Séparation chimique
- Mesure de la radioactivité

b) Dosage du cobalt, fer, sélénium,et zinc 13

- Irradiation
- Mesure de la radioactivité.

RESULTATS - DISCUSSION 15

I - Analyse des diètes 15

II - Détermination des taux sériques normaux 15

III - Concentrations sériques des enfants traités 17

A - Evolution des concentrations 17

- Cuivre
- Manganèse
- Sélénium
- Zinc
- Rubidium

B - Conclusion 22

C - Correction de la diète C (parentérale) 22

- Rappel du principe d'occupation 23

D - Etude de la nouvelle diète 26

1 - Protocole opératoire 26

2 - Résultat de la correction - Discussion 26

- Apport en sélénium
- Apport en zinc

CONCLUSION GENERALE 30

BIBLIOGRAPHIE 31